白藜芦醇对畜禽骨骼肌纤维类型转化的影响及其机理

张树润　陈小玲　陈代文　余　冰　何　军　黄志清*

(四川农业大学动物营养研究所，动物抗病营养教育部重点实验室，成都 611130)

摘　要：白藜芦醇是自然界中广泛存在于葡萄、花生等植物中的一类多酚类化合物，具有广泛的生物学活性，如抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、保护心血管等。近年来，白藜芦醇在骨骼肌纤维类型转化上的功能研究也得到越来越多的关注。研究表明，白藜芦醇能诱导酵解型肌纤维向氧化型肌纤维的转化，从而达到改善禽畜肉质的目的。本文将综合最新研究报道，总结白藜芦醇对骨骼肌纤维类型转化的影响及其可能的作用机理，为其在畜牧生产上的应用提供理论基础。

关键词：白藜芦醇；多酚类化合物；骨骼肌纤维类型转化；机理

中图分类号：S811.2

高度追求肉产量致使畜禽肉品质大幅下降，因此，提高肉品质是目前亟需解决的问题。肌纤维是构成肌肉的基本单位，肌纤维的类型及组成是影响畜禽肉品质的主要因素之一。畜禽出生以后，肌纤维数量不再发生改变，但肌纤维类型之间持续发生变化[1]。影响肌纤维类型转化的因素很多，包括环境、年龄、物种及营养等多种因素。肌纤维可通过在各亚型之间的相互转变来适应外界因素的干扰。白藜芦醇是自然界中广泛存在于葡萄、花生等植物中的一类多酚类化合物，是受生物或非生物胁迫时产生的一种植物抗毒素[2-3]。研究表明，白藜芦醇具有广泛的生物学活性，如抗氧化[4-5]、抗肿瘤[6]、抗衰老及抗血管生成[7]等。近年来研究发现，白藜芦醇对骨骼肌肌纤维类型的转化也有一定的调控作用，饲粮中添加白藜芦醇不仅提高了育肥猪的抗氧化能力，还能改变各肌球蛋白重链（*MyHC*）亚型基因的表达，从而改善肉品质[8]。这说明白藜芦醇在畜牧生产上可作为一种饲料添加剂，实现其潜在的应用价值。因此，本文将综合国内外最新研究报道，总结白藜芦醇对骨骼肌纤维类型转化的影响及其可能的调控机理，为其在畜牧生产上的应用提供一定的理论基础。

1　肌纤维类型及其与肉质的关系

肌纤维是构成肌肉的基本单位，肌纤维的类型及组成决定着畜禽的生长发育及肉品质。根据MyHC亚型所占比例的不同，MyHC可分为MyHC Ⅰ、MyHC Ⅱa、MyHC Ⅱx和MyHC Ⅱb 4种亚型[9-10]，而这4种*MyHC*亚型在猪骨骼肌中均有表达。其中Ⅰ型为慢速氧化型肌纤维，Ⅱa型为快速氧化型肌纤维，Ⅱx型为中间型肌纤维，Ⅱb型为快速酵解型肌纤维。这是目前比较公认的骨骼肌肌纤维

收稿日期：2017-02-07

基金项目：国家自然科学基金（31472110）

作者简介：张树润（1991-），女，云南鹤庆人，硕士研究生，从事猪的营养研究。E-mail： 1595579725@qq.com

*通信作者：黄志清，研究员，博士生导师，E-mail： zqhuang@sicau.edu.cn

分类方法。肌纤维类型的组成与分布可直接影响肌肉品质。Serra等[11]研究发现，猪腰大肌及半腱肌宰后24 h pH、肌内脂肪含量及肉色等与Ⅰ型肌纤维比例呈正相关。Ryu等[12]研究同样发现，肉的嫩度、色泽与Ⅱb型肌纤维比例呈负相关，而与Ⅰ型和Ⅱa型肌纤维比例呈正相关。这表明Ⅰ型肌纤维比例越高，肉品质越好，而Ⅱb型肌纤维比例越高，肉品质越差。还有研究报道，肌肉中Ⅱb型肌纤维比例增加会提高肌肉的剪切力，从而降低肉品嫩度；而Ⅰ型肌纤维比例增加会降低肌肉剪切力，提高肉品质[13]。目前已有很多研究从肉色、宰后pH、嫩度、系水力、滴水损失、蒸煮损失等各方面指标的测定表明氧化型肌纤维比例与肉品质密切相关。

2　白藜芦醇对肌纤维类型转化的影响

肌纤维数量在畜禽出生后不再发生改变，但肌纤维类型在受到环境、年龄、营养等多种因素影响的条件下可发生转化，以便适应外界环境的要求。肌纤维类型可由慢肌纤维向快肌纤维或由快肌纤维向慢肌纤维进行转化，转化形式如下：Ⅰ↔Ⅱa↔Ⅱx↔Ⅱb[14]。白藜芦醇是自然界中广泛存在于葡萄、花生等植物中的一类多酚类化合物[2]。目前已有许多学者对白藜芦醇的生物活性进行了研究，包括抗氧化性[4-5]、抗衰老[7]、调节能量代谢[15-16]等。近年来研究发现，白藜芦醇对骨骼肌肌纤维类型也有一定的影响。Lagouge 等[16]在高脂饲粮中添加 400 mg/kg 白藜芦醇，发现白藜芦醇显著提高了小鼠腓肠肌线粒体大小、最大耗氧量及柠檬酸合成酶的活性，同时发现白藜芦醇提高了小鼠的耐力性（endurance）。这暗示了白藜芦醇可能对氧化型肌纤维的表达有一定的影响。随后检测发现，白藜芦醇显著提高了小鼠腓肠肌中肌红蛋白（myoglobin）及肌钙蛋白 1（*Tn*1）基因的表达，进一步说明了白藜芦醇促进了氧化型肌纤维的表达。白藜芦醇提高了线粒体大小及其酶活性，从而增加肌肉的最大耗氧量，提高小鼠氧化型肌纤维比例。肌肉中能量代谢底物及产物发生改变，这很有可能就是饲粮添加白藜芦醇致使肌纤维表达发生改变的部分原因。Price 等[17]随后研究发现，高脂饲粮中添加白藜芦醇显著提高小鼠腓肠肌中 *MyHC* Ⅱ*a*、*MyHC* Ⅱ*x* mRNA 的表达，显著降低 *MyHC* Ⅱ*b* mRNA 的表达；比目鱼肌（SOL）中 *MyHC* Ⅰ、*MyHC* Ⅱ*a* 和 *MyHC* Ⅱ*x* mRNA 表达显著提高，而 *MyHC* Ⅱ*b* mRNA 的表达显著降低。这表明无论是在酵解型还是氧化型肌肉中，白藜芦醇均能促进氧化型肌纤维的表达而抑制酵解型纤维的表达。成肌细胞中，过表达叉头转录因子（*FoxO*1）可诱导肌纤维由氧化型向酵解型转化，白藜芦醇是 FoxO1 的天然抑制剂，白藜芦醇虽然对肌纤维各亚型的表达无显著影响，但在过表达 *FoxO*1 后添加白藜芦醇能拮抗由过表达 *FoxO*1 引起的慢肌纤维向快肌纤维的转化作用，且添加白藜芦醇后肌红蛋白及 *Tn*1 的表达显著提高[18]。此外，研究发现每天以 100 mg/kg 白藜芦醇添加量饲喂杜氏肌营养不良（MDX）小鼠 6 周，可提高小鼠 SOL、趾长伸肌（EDL）中Ⅰ型及Ⅱa 型肌纤维比例，而增加白藜芦醇添加量并延长处理时间（500 mg/kg•d，饲喂 12 周）并未对肌纤维各亚型的表达有影响[19]。长期以高脂高糖饲粮饲喂猿猴致使其 SOL 中 *MyHC*

Ⅰ表达量降低，而 *MyHC* Ⅱ*a* 和 *MyHC* Ⅱ*x* 表达量提高，而在高脂高糖饲粮中添加白藜芦醇后可抵消这种转化作用；添加白藜芦醇还可促进猿猴跖肌肌纤维由快肌纤维向慢肌纤维的转化[20]。研究发现，饲粮中添加白藜芦醇延缓了肉仔鸡胸肌和腿肌 pH 的下降，降低了滴水损失以及剪切力，改善了肌肉颜色[21]。饲粮中添加 50 mg/kg 白藜芦醇对正常或接种了蓝耳病毒的育肥猪肉质无显著影响[22]。但也有研究表明，在育肥猪饲粮中添加 300 或 600 mg/kg 白藜芦醇提高了猪背最长肌宰后 24 h pH、肌红蛋白含量，降低了肌肉剪切力、滴水损失[8]，同时还发现其提高了背最长肌 *MyHC* Ⅱ*a* mRNA 的表达，降低了 *MyHC* Ⅱ*b* mRNA 的表达，但 300、600 mg/kg 白藜芦醇组间差异不显著。以上试验均说明适宜的白藜芦醇添加量对其发挥最佳效力密切相关。综上所述，白藜芦醇能诱导酵解型肌纤维向氧化型肌纤维的转化，但添加量等因素均会影响其对肌纤维类型的作用。

3　白藜芦醇调控肌纤维类型转化的机理

3.1　通过信号通路

肌肉是畜禽胴体的主要组成成分，是机体主要的代谢器官，也是畜禽生产中的主要产品之一。肌肉主要由肌纤维组成，而肌纤维类型又与肉品质密切相关。因此，深入了解肌纤维类型组成的变化规律、影响肌纤维类型的主要因素及其调控机制至关重要。肌纤维形成过程中不仅受到肌生成相关基因的调控，如肌细胞生成素（myogenin）[23]及肌细胞增强因子（MEF2）[24]等；同时还受到各种信号途径的调控。沉默信息调节因子（silent information regulator 1, SIRT1）是依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)蛋白脱乙酰基转移酶家族的成员之一，对肌纤维类型起重要的调控作用。研究表明，骨骼肌超表达 *SIRT*1 基因的小鼠，其肌纤维类型可由酵解型向氧化型进行转化，且与氧化代谢及线粒体生物合成相关的标志性基因——过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1α（*PGC*-1*α*）的表达水平显著提高[25]。PGC-1α 与线粒体功能及氧化型肌纤维的形成密切相关，*PGC*-1*α* 敲除小鼠其肌纤维由Ⅰ型、Ⅱa 型向Ⅱx 型、Ⅱb 型进行转化[26]。

体内外试验均表明，白藜芦醇对肌纤维类型的转化有一定的调控作用。Ljubicic 等[19]在 MDX 小鼠饲粮中添加白藜芦醇发现小鼠 SOL 和 EDL 中Ⅰ型及Ⅱa 型肌纤维比例显著提高，同时发现小鼠肌肉中 SIRT1 蛋白水平及其酶活性也提高了。SIRTl 活性的增强可导致其下游靶点 PGC-1α 的去乙酰化，从而使其激活[27]。已知 PGC-1α 在Ⅰ型肌纤维中高表达[28]。Lin 等[29]通过转基因方法研究发现，在小鼠体内转入 PGC-1α 后，线粒体氧化能力增强，且Ⅰ型肌纤维的特异性蛋白表达水平升高，说明 PGC-1α 可促进慢肌纤维的形成。研究发现，白藜芦醇显著降低 PGC-1α 乙酰化水平，但在缺乏 SIRT1 的情况下，白藜芦醇对 *PGC*-1*α* 乙酰化蛋白水平及 mRNA 表达水平没有影响，说明白藜芦醇可能是通过 SIRT1 来间接调控 *PGC*-1*α* 表达的[17]。腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）能调节线粒体的生物合成、Ⅰ型肌纤维的形成以及小鼠长期训练中的耐力性[30-31]。

Price 等[17]研究发现，白藜芦醇提高了 AMPK 的磷酸化蛋白水平，但在缺乏 SIRT1 的条件下，白藜芦醇对 *AMPK* 表达无显著影响，说明白藜芦醇可能是通过 SIRT1 来间接调控 *AMPK* 表达的。但也有研究认为白藜芦醇能直接通过激活 AMPK 来发挥作用。Um 等[31]研究发现，在 *AMPK* 敲除鼠饲粮中添加白藜芦醇后，小鼠并未表现出代谢速率增强、胰岛素敏感性加强、线粒体生物功能的增加，且与线粒体功能相关基因的表达也并未发生改变，这说明 *AMPK* 缺失后，白藜芦醇不能发挥在相关代谢方面的作用，暗示了 AMPK 可能是白藜芦醇发挥作用的一个靶点。此外，作者还发现白藜芦醇增加 NAD+/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH）比例，表明其可以间接提高 SIRT1 活性。综上所述，白藜芦醇可能是通过增加 *SIRT*1 的表达，进而通过磷酸化及乙酰化作用激活 AMPK 及 PGC-1α 的活性，从而促进慢肌纤维的表达；白藜芦醇也可直接激活 AMPK，进而增加线粒体内 NAD+/NADH 的比例来调控 *SIRT*1 的表达，形成一个反馈调控通路。

3.2 通过 FoxO1

研究表明，白藜芦醇能调控 *FoxO*1 基因的表达。FoxO1 在肌生成过程中起重要调节作用，FoxO1 不仅可抑制肌细胞的增殖分化[32-34]，其在肌纤维类型上也有一定的调控作用。Kamei 等[35]研究发现，*FoxO*1 转基因小鼠体重显著降低，微阵列及组织学分析发现过表达 *FoxO*1 后，小鼠肌肉中与 I 型肌纤维相关的许多基因表达量均降低了，表明 FoxO1 与 I 型肌纤维比例呈负相关。Yuan 等[18]研究发现，白藜芦醇提高了 *Tn*1 和肌红蛋白的表达量，却不足以改变快慢肌纤维的组成比例。但白藜芦醇能拮抗由过表达 *FoxO*1 引起的 *Tn*1 和肌红蛋白表达量的降低，并且白藜芦醇处理还可以拮抗由过表达 *FoxO*1 引起的慢肌纤维向快肌纤维的转化。这说明白藜芦醇对氧化型纤维特异基因表达的促进作用可能是通过抑制 FoxO1 来实现的。

4 小　结

白藜芦醇是存在于自然界中的一类多酚类化合物，具有广泛的生物学功能，由此引起了人们的广泛关注。肌纤维是构成肌肉的基本单位，肌纤维的类型及组成与畜禽肉品质密切相关。研究发现，白藜芦醇能诱导氧化型肌纤维的表达，从而改善肉品质；而SIRT1/AMPK/PGC-1α通路及FoxO1在这过程中起到极其重要的调控作用。但白藜芦醇在禽畜肌纤维类型转化方面的研究还不是很深入，多数研究是建立在病理模型上的；且其具体的调控机理也存在着争议。因此，还需要开展大量的体内外试验来深入探索白藜芦醇对畜禽肌纤维的影响及其具体的调控机制。这对改善畜禽肉品质具有重要意义，也能为畜牧生产提供一定的理论基础。

参考文献：

[1] SCHIAFFINO S,REGGIANI C.Fiber types in mammalian skeletal muscles[J].Physiological

Reviews,2011,91(4):1447–1531.

[2] JANG M,CAI L N,UDEANI G O,et al.Cancer chemopreventive activity of resveratrol,a natural product derived from grapes[J].Science,1997,275(5297):218–220.

[3] WALLERATH T,DECKERT G,TERNES T,et al.Resveratrol,a polyphenolic phytoalexin present in red wine,enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase[J].Circulation,2002,106(13):1652–1658.

[4] GÜLÇIN İ.Antioxidant properties of resveratrol:a structure-activity insight[J].Innovative Food Science & Emerging Technologies,2010,11(1):210–218.

[5] MAHAL H S,MUKHERJEE T.Scavenging of reactive oxygen radicals by resveratrol:antioxidant effect[J].Research on Chemical Intermediates,2006,32(1):59–71.

[6] ATHAR M,BACK J H,TANG X W,et al.Resveratrol:a review of preclinical studies for human cancer prevention[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2007,224(3):274–283.

[7] KASIOTIS K M,PRATSINIS H,KLETSAS D,et al.Resveratrol and related stilbenes:their anti-aging and anti-angiogenic properties[J].Food and Chemical Toxicology,2013,61(6):112–120.

[8] ZHANG C,LUO J Q,YU B,et al.Dietary resveratrol supplementation improves meat quality of finishing pigs through changing muscle fiber characteristics and antioxidative status[J].Meat Science,2015,102:15–21.

[9] CHANG K C,FERNANDES K.Developmental expression and 5' end cDNA cloning of the porcine 2x and 2b myosin heavy chain genes[J].DNA and Cell Biology,1997,16(12):1429–1437.

[10] CHANG K C,FERNANDES K,DAUNCEY M J.Molecular characterization of a developmentally regulated porcine skeletal myosin heavy chain gene and its 5' regulatory region[J].Journal of Cell Science,1995,108(4):1779–1789.

[11] SERRA X,GIL F,PÉREZ-ENCISO M,et al.A comparison of carcass,meat quality and histochemical characteristics of Iberian (Guadyerbas line) and Landrace pigs[J].Livestock Production Science,1998,56(3):215–223.

[12] RYU Y C,KIM B C.The relationship between muscle fiber characteristics,postmortem metabolic rate,and meat quality of pig *longissimus dorsi* muscle[J].Meat Science,2005,71(2):351–357.

[13] CHOI Y M,KIM B C.Muscle fiber characteristics,myofibrillar protein isoforms,and meat quality[J].Livestock Science,2009,122(2/3):105–118.

[14] PETTE D,STARON R S.Myosin isoforms,muscle fiber types,and transitions[J].Microscopy

Research & Technique,2000,50(6):500–509.

[15] BARGER J L,KAYO T,VANN J M,et al.A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice[J].PLoS One,2008,3(6):e2264.

[16] LAGOUGE M,ARGMANN C,GERHART-HINES Z,et al.Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α[J].Cell,2006,127(6):1109–1122.

[17] PRICE N L,GOMES A P,LING A J Y,et al.SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function[J].Cell Metabolism,2012,15(5):675–690.

[18] YUAN Y,SHI X E,LIU Y G,et al.FoxO1 regulates muscle fiber-type specification and inhibits calcineurin signaling during C2C12 myoblast differentiation[J].Molecular and Cellular Biochemistry,2011,348(1):77–87.

[19] LJUBICIC V,BURT M,LUNDE J A,et al.Resveratrol induces expression of the slow,oxidative phenotype in mdx mouse muscle together with enhanced activity of the SIRT1-PGC-1α axis[J].American Journal of Physiology：Cell Physiology,2014,307(1):C66–C82.

[20] HYATT J-P K,NGUYEN L,HALL A E,et al.Muscle-specific myosin heavy chain shifts in response to a long-term high fat/high sugar diet and resveratrol treatment in nonhuman primates[J].Frontiers in Physiology,2016,7:77.

[21] 张彩云,康相涛.白藜芦醇对肉仔鸡抗氧化能力和肉品质的影响[J].江苏农业学报,2011,27(3):587–591.

[22] 王俊文.饲粮添加白藜芦醇对接种蓝耳病弱毒苗育肥猪生产性能和免疫功能及肉品质的影响[D].硕士学位论文.四川:四川农业大学,2012:29–30.

[23] SASSOON D A.Myogenic regulatory factors:dissecting their role and regulation during vertebrate embryogenesis[J].Developmental Biology,1993,156(1):11–23.

[24] SARTORELLI V,CARETTI G.Mechanisms underlying the transcriptional regulation of skeletal myogenesis[J].Current Opinion in Genetics & Development,2005,15(5):528–535.

[25] CHALKIADAKI A,IGARASHI M,NASAMU A S,et al.Muscle-specific SIRT1 gain-of-function increases slow-twitch fibers and ameliorates pathophysiology in a mouse model of duchenne muscular dystrophy[J].PLoS Genetics,2014,10(7):e1004490.

[26] HANDSCHIN C,CHIN S,LI P,et al.Skeletal muscle fiber-type switching,exercise intolerance,and

myopathy in PGC-1α muscle-specific knock-out animals[J].Journal of Biological Chemistry,2007,282(41):30014–30021.

[27] CHAU M D L,GAO J,YANG Q,et al.Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2010,107(28):12553–12558.

[28] HANDSCHIN C,CHOI C S,CHIN S,et al.Abnormal glucose homeostasis in skeletal muscle-specific PGC-1α knockout mice reveals skeletal muscle-pancreatic β cell crosstalk[J].Journal of Clinical Investigation,2007,117(11):3463–3474.

[29] LIN J D,WU H,TARR P T,et al.Transcriptional co-activator PGC-1α drives the formation of slow-twitch muscle fibres[J].Nature,2002,418(6899):797–801.

[30] HARDIE D G,ROSS F A,HAWLEY S A.AMPK:a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J].Nature Reviews Molecular Cell Biology,2012,13(4):251–262.

[31] UM J H, PARK S J,KANG H,et al.AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol[J].Diabetes,2010,59(3):554–563.

[32] WU A L,KIM J H,ZHANG C B,et al.Forkhead box protein O1 negatively regulates skeletal myocyte differentiation through degradation of mammalian target of rapamycin pathway components[J].Endocrinology,2013,149(3):1407–1414.

[33] XU M,CHEN X L,CHEN D W,et al.FoxO1:a novel insight into its molecular mechanisms in the regulation of skeletal muscle differentiation and fiber type specification[J].Oncotarget,2017,8(6):10662–10674.

[34] YAMASHITA A,HATAZAWA Y,HIROSE Y,et al.FOXO1 delays skeletal muscle regeneration and suppresses myoblast proliferation[J].Bioscience,Biotechnology,and Biochemistry,2016,80(8):1531–1535.

[35] KAMEI Y,MIURA S,SUZUKI M,et al.Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass,down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes,and impaired glycemic control[J].Journal of Biological Chemistry,2004,279(39):41114–41123.

Influence of Resveratrol on Skeletal Muscle Fiber Type Transition of Livestock and its Mechanism

ZHANG Shurun CHEN Xiaoling CHEN Daiwen YU Bing HE Jun HUANG Zhiqing*

(*Key Laboratory for Animal Disease-Resistance Nutrition of China Ministry of Education*, *Institute of Animal Nutrition*, *Sichuan Agricultural University*, *Chengdu* 611130, *China*)

Abstract: Resveratrol, a polyphenol compound, is widespread in multiple plants such as grapes and peanuts. Resveratrol has a wide range of physiological activities including anti-oxidative, anti-cancer and anti-aging functions. In recent years, there has been increasing attention in the functions of resveratrol on the muscle fiber type transition. Resveratrol is a positive regulator of skeletal muscle fiber type transtition, and many researches have indicated that it promotes the expression of slow-oxidative muscle genes, therefore, improves meat quality of livestock. The focus of this review was to summarize the effects of resveratrol in skeletal muscle fiber type transtition and its potential regulation mechanism, so as to provide references for livestock production.

Key words: resveratrol; polyphenol compound; skeletal muscle fiber type transition; mechanism

---

*Corresponding author, professor, E-mail: zqhuang@sicau.edu.cn （责任编辑　武海龙）